

⑬ 日本国特許庁 (JP) ⑭ 特許出願公開
⑫ 公開特許公報 (A) 昭55—113721

⑤ Int. Cl.³ 識別記号 庁内整理番号 ③ 公開 昭和55年(1980)9月2日
A 61 K 39/39 7432—4C
31/70 ADU 6617—4C 発明の数 1
審査請求 未請求

(全 3 頁)

④ 免疫調整剤

② 特 願 昭54—21303

② 出 願 昭54(1979)2月27日

⑦ 発 明 者 滝本義一

東京都世田谷区北沢2—21—26

⑦ 発 明 者 吉松賢太郎

藤沢市鶴沼1800

⑧ 出 願 人 エーザイ株式会社

東京都文京区小石川4丁目6番
10号



明 細 書

1. 発明の名称

免疫調整剤

2. 特許請求の範囲

- 1) メコベラミンからなる免疫調整剤
- 2) 痛治療剤として用いられる特許請求の範囲
第1項記載の免疫調整剤
- 3) 副作用として免疫機能低下をもたらす薬物の
副作用防止剤として用いられる特許請求の範囲
第1項記載の免疫調整剤

3. 発明の詳細な説明

本発明はメコベラミン[α -(5,6-ジメチル
ベンゾイミダゾリル)- ϵ - ϵ -メチル- γ -ピペリジン]
からなる免疫調整剤に関するものである。

メコベラミンは、生化学的には血中存在型の補
酵素 B₁₂ としてメチル基転移反応に関与し、核酸
・蛋白質・脂質代謝において、B₁₂ 同族体の中で、最

もすぐれた生体内活性を有する。さらに薬理学的
には、髄鞘形成促進作用、神経再生促進作用が証
明され、臨床的には糖尿病性神経障害、多発性神
経炎などの神経疾患に対し有効性が確立され、末
梢性神経障害治療剤として用いられている。

本発明者等は、このメコベラミンが免疫調整作
用を有することを見い出した。本発明はこの知見
に基づくものである。

したがって、メコベラミンは、免疫機能異常に
よるおこる疾患あるいは免疫機能異常を伴う疾患
の治療剤として用いることができる。このような
疾患の例としては、癌、感染症、アレルギー性疾
患、自己免疫性疾患などがあげられる。また、制
癌剤、抗炎症剤、抗腫瘍剤、その他の薬物の内には、
その投与により、副作用として免疫機能低下をも
たらすものがある。特に、癌化学療法剤には一般
的にそのような傾向がある。メコベラミンはこの
ような薬物の副作用防止の目的にも有用である。
上記の副作用として免疫機能低下をおこす薬物の
例としては、サイクロフォスファミド、コルチ

ゾンアセテート、ビンブラステン、ビンクリスチン、6-メルカプトプリン、5-フルオロウラシル、マイトマイシンC、クロラムフェニコール、アドリアマイシンなどがあげられる。

次にメコバラミンの免疫調整作用に関する薬理試験および急性毒性試験を示す。

(1) 抗体産生細胞増殖効果 (インビトロ)

マウス脾臓より比重遠心法 (免疫実験操作法, 第265頁, 日本免疫学会編) によりリンパ球を分離した。ミッシュル (Mishell) 等の方法の変法 (免疫実験操作法, 第353頁, 日本免疫学会編) により, リンパ球液 1×10^6 個/μl の 0.2 ml にヒツジ赤血球液 1×10^5 個/μl を 0.2 ml 加え, これにメコバラミンを所定の濃度 (1 μg/ml, 10 μg/ml, 100 μg/ml) になるように加えた後, 5日間培養した。次いでカニンガム (Cunningham) 等の方法 (免疫実験操作法, 第129頁, 日本免疫学会編) により抗体産生細胞数を測定した。対照としてメコバラミン無添加のものを選んだ。

表1に示したように, メコバラミン添加により

特開昭55-113721(2)
抗体産生細胞が増殖する。このことはメコバラミンが免疫増強作用を有することを示している。

表1.

メコバラミン濃度 (μg/ml)	抗体産生細胞数 (各18例の平均値)
0 (対照)	16
1	22
10	44
100	54

(2) コンカナバリンAによるマウスTリンパ球の幼若化増強効果 (インビトロ)

前記(1)の方法でマウスリンパ球を分離し, スペクター (Spector) 等の方法 [ジャーナル オブ イムノロジー (J. Immunol.), 第120巻, 第487頁, 1978年] に準じて, マウスTリンパ球の幼若化の程度を測定した。すなわち, リンパ球液 2×10^6 個/μl の 0.2 ml とコンカナバリンA 25 μg/ml の 0.02 ml を混合し, 次いでメコバラミンを所定の濃度 (1 μg/ml, 10 μg/ml) になる

ように加えた。2日間培養した後, ³H-チミジン 0.5 μCi を加え, 更に1日培養後, リンパ球を分離し, その放射能を測定した。対照としてメコバラミン無添加のものを選んだ。

表2に示すように, メコバラミン添加のものはリンパ球の放射能が高い。このことは, メコバラミンがサブプレッサーT細胞の幼若化増強作用を有することを示しており, ひいてはメコバラミンが免疫抑制作用も併せ持つことを示している。

表2

メコバラミン濃度 (μg/ml)	放射能CPM ($\times 10^4$) 各3例の平均値
0 (対照)	6.8
1	10.1
10	10.9

(3) サイクロフォスファミド処理マウスにおける免疫機能低下の回復効果

B₆D₃F₁系マウス (雄, 7週令) にサイクロフォスファミドを100 mg/マウス腹腔内投与し, 2日

後に赤血球 5×10^8 個/0.25 ml を静注した。その翌日より, メコバラミンの所定の量 (0 μg, 1 μg, 10 μg, 100 μg) を毎日計4回腹腔内投与した。赤血球を静注してから5日目にマウスの脾臓を摘出し, 前記のカニンガム等の方法により抗体産生細胞数 (有核細胞 10^6 個あたり) を測定した。対照としてサイクロフォスファミドおよびメコバラミン無投与のマウスを選んだ。

表3に示すように, メコバラミンは, サイクロフォスファミド投与による免疫機能低下を回復させる作用を有する。

表3

メコバラミン投与量 (μg/マウス/日)	抗体産生細胞数 $\times 10^3$ 各群5匹の平均値
対 照	2.33
0	1.08
1	1.63
10	1.71
100	1.63

- (4) コーテゾンアセテート処置マウスにおける免疫機能低下の回復効果

(3)の方法と同様にして試験を行なった。但し、(3)におけるサイクロフェスファミドのかわりにコーテゾンアセテートを25mg/マウス用いた。結果は表4に示すように、メコバラミンは、コーテゾンアセテート投与による免疫機能低下を回復させる作用を有する。

表4

メコバラミン投与量 (mg/マウス/日)	抗体産生細胞数 $\times 10^4$ 各群4匹の平均値
対 照	1.68
0	0.67
1	1.05
10	1.27
100	1.27

- (5) 腫瘍マウスにおける癌細胞増殖抑制効果

マウス腹水腫瘍細胞(ザルコーマ180, 10^6 個/マウス/0.2cc)を皮下に移殖し、移植後3

-7-

表6

動物種	性	経口	皮下	腹腔内	静脈内
マウス	雄、雌	1000	666	666	666
ラット	雄、雌	500	333	333	333
ウサギ	雄	-	-	-	60

上記投与量で死亡例なく、また毒性を示唆するような作用も全く認められなかった。

以上に示したように、メコバラミンは免疫調整作用を有し、またその毒性も投与量とくらべると低い。

メコバラミンの投与量は、成人1日あたり約10mg~50mgであり、経口的ないし非経口的に投与される。

投与剤形としては、散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、注射剤(アンプル、バイアル)などがあげられ、これらは常法により製造することができる。但し、メコバラミンは光に対し不安定なので、製造は遮光下で行なうこと、また各製剤の包装も遮光できるような包装にすることが望

-9-

特開昭55-113721(3)

日目より14日目にかけてメコバラミン10mg/マウス/日を腹腔内投与した。癌移植後9日目および14日目の固型癌の大きさを測定した。測定は、癌の長径と短径をはかり、それをかけあわせて面積を算出する方法を用いた。対照としてメコバラミン無投与のものを選んだ。

表5に示すように、メコバラミンは固型癌の増殖抑制作用を有する。

表5

メコバラミン投与量 (mg/マウス/日)	固型癌の大きさ mm ² 各群8匹の平均値	
	9日目	14日目
0 (対照)	24.1	30.8
10	14.7	18.3

- (6) 急性毒性

メコバラミンの急性毒性試験を行なった。結果を表6に示す。表中の単位はmg/kgである。

-8-

ましい。

次に実施例として製剤処方を示す。

実施例1

カプセル剤

メコバラミン 250mg
デンプン 50mg
結晶セルローズ 50mg

上記粉末を混合し、4号セラテン硬カプセルに充填してカプセル剤とした。

実施例2

注射剤

メコバラミン250mg、マニトール100mgを蒸留水1ccに溶解し、無菌ろ過した後、凍結乾燥した。これを褐色バイアルに封入した。使用時に、注射用蒸留水2ccで溶解して、注射する。

特許出願人

エーザイ株式会社

-10-